

پیشرفت‌های جدید در شناخت اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها*

دکتر جعفر فرقانی زاده**

چکیده

مشاهدات و مطالعات زیادی درباره پاتوژن اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها در چند سال گذشته انجام شده و یک مدل حیوانی که ارتباط این یافته‌ها را تایید می‌کند اکنون در دسترس است. باکتری‌هایی که قویا در ایجاد آرتریت واکنشی نقش دارند همگی قادرند در داخل سلول بمدت طولانی باقی بمانند. ملکولهای کلاس I آنتی‌ژنهای MHC قادرند که پپتیدهای داخل سلولی را به سیستم ایمنی ارائه دهند. ملکول B27 می‌تواند به یک دسته از پپتیدهای مشخص اتصال یابد. یک مدل اتصال B27 به یک یا چند پپتید پاتوژن (یا پپتید آرتریتوژنیک) شرح داده شده است. ملکولهای کلاس I ناحیه MHC که قادرند به پپتیدها متصل شوند، می‌توانند بعنوان یک عامل تحریک کننده سیستم ایمنی عمل کنند و یا محل گیرنده‌های سلولهای T را در موقع ایجاد آنها در تیموس تعیین کنند.

با توجه به ساب تایپ‌های مختلف ملکول B27 و شیوع آنها در جمعیت‌های مختلف، ارتباط این آنتی‌ژن با ایجاد اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها بهتر شناخته شده است.

در این مقاله ارتباط روده با اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها و تئوریهایی مختلف درباره نقش HLA-B27 در ایجاد اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها شرح داده می‌شود.

کلید واژه‌ها: ۱- اسپوندیلوآرتروپاتی ۲- HLA-B27 ۳- آرتریت واکنشی ۴- اسپوندیلیت آنکیلوزان

مقدمه

زیادی در مورد استعداد ژنتیکی ابتلا به این بیماری‌ها در دست است. پیشرفتهایی که در چند سال گذشته در زمینه پاتوژن این بیماری‌ها حاصل شده است در این مقاله مورد بررسی قرار می‌گیرد و امید است در آینده نزدیک شاهد حل معمای اتیولوژی و پاتوژن این گروه بیماری‌ها باشیم.

بسیست سال از کشف ارتباط بین وجود HLA-B27 و اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها می‌گذرد. این یافته مهم بعنوان یک genetic marker موجب آن شد که مطالعات وسیعی در مورد این گروه بیماری‌ها انجام شود و اکنون طیف کلینیکی وسیعتری از بیماری‌های مختلف این گروه شناخته شده و اطلاعات

* بخشی از این مقاله در پنجمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران در اردیبهشت ماه ۱۳۷۳ به شکل سخنرانی ارائه شده است.

** دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران - فوق تخصص روماتولوژی

تاریخچه

با آنکه قبل از سال ۱۸۹۰ نیز چند گزارش کلینیکی از مواردی که با تشخیص اسپوندیلیت آنکیلوزان مطابقت دارند منتشر شده است، ولی انتشارات *Valdimir von Bechterew* در سنت پترزبورگ روسیه در سالهای ۱۸۹۳ تا ۱۸۹۹ توجه مجامع پزشکی را به این بیماری جلب کرد. در اولین سری بیماران که توسط نامبرده منتشر شد وی ۳ بیمار را شرح داد که یک زن و دو دختر او بودند. در همان زمان او فرضیه‌ای را ارائه داد که طی آن عوامل اصلی اتیولوژیک در ایجاد این بیماری را زمینه ارثی و میلوپاتی ضربه‌ای می‌دانست. *Adolf Strumpell* در سال ۱۸۹۷ در ارلانگن آلمان و *Pierre Marrie* در سال ۱۸۹۸ در پاریس فرانسه با نظریه فوق مخالفت کردند. این دو نفر اظهار داشتند که اسپوندیلیت آنکیلوزان یک بیماری روماتیسمی است که احتمالاً با آرتریت - روماتوئید متفاوت است ولی زمینه ارثی و ضربه هیچکدام در ایجاد آن نقشی ندارند. در سال ۱۹۰۱ ابتلای بیشتر مردان به این بیماری توسط *F. Glaser* در برلین گزارش شد (۱). یک مورد ایریتیس (*Iritis*) همراه با آرتروپاتی در سال ۱۸۶۱ توسط *James Jackson* در بوستون آمریکا گزارش شده که احتمالاً اسپوندیلیت آنکیلوزان بوده است. ارتباط ایریتیس با اسپوندیلیت آنکیلوزان در سال ۱۸۹۳ توسط *Bechterew* نیز ذکر شده است ولی ایریتیس به عنوان یکی از تظاهرات اسپوندیلیت آنکیلوزان در سال ۱۹۸۳ توسط *E. Kunz* و *E. Kraupa*، چشم‌پزشکان آلمانی پیشنهاد شد (۱).

اولین گزارش درباره عوارض قلبی در اسپوندیلیت - آنکیلوزان توسط *L. Bernstein* و *O.J. Bloch* در سال ۱۹۴۹ در اوسلو منتشر شد. این گزارش ۶ مورد نارسائی آئورت به همراه اسپوندیلیت آنکیلوزان می‌باشد ولی مولفین ضایعات دریچه‌ای قلب را به تب روماتیسمی نسبت داده‌اند. در این زمینه مطالعه‌ای که *Charles A. Hufnagel* در سال ۱۹۵۶ در شهر واشنگتن انجام داد نظر همگان را به عوارض قلبی اسپوندیلیت آنکیلوزان جلب کرد. در این مطالعه ۱۰۰ بیمار که بعلت نارسائی دریچه آئورت تحت عمل تعویض دریچه

قرار گرفته بودند بررسی و مشخص شد که ۵ نفر از آنها مبتلا به بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان می‌باشند. در سال ۱۹۵۷ *Peter Kulka* و همکارانش در بوستون تفاوت‌های آسیب‌شناسی نارسائی آئورت در بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان و تب روماتیسمی را شرح دادند (۱).

علیرغم گزارشات متعدد درباره علائم رادیولوژیک اسپوندیلیت آنکیلوزان، علامت مهم تشخیصی محو شدن مفاصل ساکروایلیاک در سال ۱۹۳۴ توسط *Walter Krebs* در شهر آخن منتشر شد (۱).

شواهد اپیدمیولوژیکی دال بر وجود یک زمینه ارثی برای ابتلای به بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان، *Lee Schlosstein* و همکارانش در لوس آنجلس و *Brewerton* و همکارانش در لندن را بر آن داشت که مطالعاتی را در مورد آنتی‌ژنهای *HLA* در بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان انجام دهند. هر دو گروه بطور همزمان در سال ۱۹۷۳ گزارش دادند که به ترتیب ۸۸ و ۹۶ درصد بیماران آنها دارای آنتی‌ژنی هستند که بعدها بنام *HLA-B27* نامگذاری شد. این آنتی‌ژن در ۴ تا ۸ درصد جمعیت سفیدپوست وجود دارد، ولی در نژادهای مختلف شیوع آن متفاوت است. کشف چنین ارتباط قوی موجب شد که مطالعات وسیعی در مورد ارتباط بین آنتی‌ژنهای مختلف سازگاری نسجی (*Histocompatibility Antigens*) و بیماریهای مختلف روماتیسمی انجام شود.

طبقه‌بندی اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها

تا سال ۱۹۶۳ این گروه از بیماریها در آمریکا به عنوان انواعی از بیماری آرتریت روماتوئید محسوب می‌شدند و نامگذاری‌هایی مانند *Rheumatoid variants* و آرتروپاتی‌های سرونگاتیو برای گروه بیماریها و *Rheumatoid Spondylitis* برای اسپوندیلیت آنکیلوزان مرسوم بود. در سال ۱۹۶۳ انجمن روماتیسم آمریکا نام اسپوندیلیت آنکیلوزان را پذیرفت که بعداً با کشف ارتباط *HLA-B27* با این گروه از بیماریها و عدم ارتباط آن با

II. Arthritis Associated with Spondylitis (i.e., Spondylarthritis)

	ICD9CM Code
A. Ankylosing spondylitis	720
B. Reiter's syndrome	720.0
C. Psoriatic arthritis	099.3
1. Predominant distal interphalangeal involvement	696.0
2. Oligoarticular	nc
3. Polyarticular	nc
4. Arthritis mutilans	nc
5. Spondylitis	nc
D. Arthritis associated with inflammatory bowel disease	696.0
1. Peripheral arthritis	716.9
2. Spondylitis	716.9
	720.9

جدول ۱: طبقه‌بندی اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها (۹)

گذشته تشخیص داده می‌شوند. بنابراین بعضی از صاحب‌نظران این گروه بیماری‌ها عقیده دارند بهتر است واژه آرتریت - واکنشی مرتبط با B27 (B27-associated reactive arthritis) را به جای اسپوندیلوآرتروپاتی‌های متعاقب عفونتهای روده‌ای یا اورژنیتال به کار برد. در حقیقت سندرم رایترا می‌توان نوعی از آرتریت واکنشی محسوب کرد که در آن علائم کلاسیک دیگر بغیر از آرتریت نیز وجود دارد (۶ و ۷).

اسپوندیلوآرتروپاتی‌های افتراق نیافته خود شامل سندرمهای کلینیکی مختلف است و تحت عنوانهای اولیگو-آرتریت سرونگاتیو، پولی آرتریت یا داکتیلیت (انگشتان پای شبیه به سوسیس) در اندام تحتانی، دردهای پاشنه پا بعلت پریوستیت استخوان کالکانئوس یا استخوانهای تارس در گزارشات آمده است.

سندرم (Synovitis, Acne, Pustulosis, SAPHO Hyperostosis, Osteitis) نیز یکی دیگر از انواع اسپوندیلوآرتروپاتی محسوب می‌شود (۷).

جدول شماره ۲ ارتباط اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها با HLA-B27 را نشان می‌دهد (۱۱).

آرتریت روماتوئید این نوع طبقه‌بندی کاملاً مورد قبول قرار گرفت (۱).

در آخرین طبقه‌بندی بیماریهای روماتیسمی که توسط انجمن روماتیسم آمریکا در سال ۱۹۸۳ منتشر شده، این گروه بیماری‌ها دومین طبقه از بیماریهای روماتیسمی را تحت عنوان آرتریت‌های همراه با اسپوندیلیت تشکیل می‌دهند. در چاپ نهم کتاب *International Classification (I.C.D) of Diseases* این بیماری‌ها کدگذاری شده‌اند (جدول ۱) (۹).

اسپوندیلیت آنکیلوزان سردسته (prototype) بیماریهایی است که با آنتی ژن HLA-B27 ارتباط داشته و به گروه اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها معروف هستند. اکنون طیف این گروه بیماری‌ها بیشتر شناخته شده و بجز بیماریهایی که در جدول ۱ ذکر شده است، آرتریت‌های واکنشی (Reactive Arthritis)، اسپوندیلوآرتروپاتی‌های جوانان و اسپوندیلوآرتروپاتی‌های افتراق نیافته (Undifferentiated spondyloarthropathies) را نیز باید به این گروه اضافه کرد (۶ و ۷).

در مورد سندرم رایترا، انواع غیر کامل بیماری که تریاد کلاسیک آرتریت، کنژنکتیویت و اورتریت را ندارند بیشتر از

HLA-B27 associations among the spondylarthropathies

Disorder	B27 Frequency, %
Ankylosing spondylitis	90
With uveitis or aortitis	nearly 100
Reactive arthritis	
with sacroiliitis or uveitis	60-80
(Including Reiter's syndrome)	
Juvenile spondylarthropathy	80
Inflammatory bowel disease	not increased
With peripheral arthritis	not increased
With spondylitis	50
Psoriasis vulgaris	not increased
With peripheral arthritis	not increased
With spondylitis	50
Normal Caucasians	6-8

جدول ۲: ارتباط *HLA-B27* و اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها (۱۱)

پاتولوژی

ساکروایلئیت (*Sacroileitis*) یافته مشخص پاتولوژیکی در اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها است و معمولاً از تظاهرات اولیه بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان می‌باشد. ضایعه اولیه بافت گرانولاسیون در استخوان تحت غضروفی است که ایجاد خوردگی در مفصل می‌کند و بتدریج تبدیل به بافت فیبرو-کارتیلاژنوز شده و در نهایت اوسیفیکاسیون (*Ossification*) در این محل پیدا می‌شود. در ستون فقرات ضایعه اولیه عبارتست از یک بافت التهابی همراه با گرانولاسیون که در محل اتصال *annulus fibrosus* دیسک بین مهره‌ای و حاشیه مهره‌ها دیده می‌شود. قسمت خارجی *annulus fibrosus* در نهایت استخوانی شده و تشکیل سندسوفیت (*syndesmophyte*) را میدهد. پیشرفت این ضایعات بتدریج منظره *bamboo spine* را در رادیوگرافی بوجود می‌آورد. سایر ضایعات در ستون فقرات عبارتند از: اوستئوپوروز جنرالیزه، آروزیون (*erosion*) حاشیه‌های جسم مهره‌ها

(*Romanus lesion*)، مربعی شکل شدن مهره‌ها (*squaring*) و التهاب و تخریب حاشیه استخوانی دیسک‌های بین مهره‌ای. آرتريت التهابی مفاصل آپوفیزی (*Facet*) همراه با آروزیون که منجر به آنکیلوز این مفاصل می‌شود شایع است. نظیر این ضایعات در سایر اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها نیز دیده می‌شود، اما تفاوت‌هایی در هر بیماری وجود دارد (۱۱). مفاصل محیطی گرفتار در بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان دچار هیپرپلازی سینوویال، انفیلتراسیون لنفوئیدی و تشکیل پانوس می‌شوند. در این ضایعات، برخی از یافته‌هایی که در آرتريت روماتوئید موجود است دیده نمی‌شود، از جمله: پرولیفراسیون سینوویوم بشکل ویلوز و وجود فیبرین و اولسراسیون، اما آروزیون مرکزی غضروف بر اثر پرولیفراسیون بافت گرانولاسیون استخوان زیر غضروفی در اسپوندیلیت آنکیلوزان یک یافته شایع می‌باشد. این یافته‌های پاتولوژیکی در سینوویوم سایر اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها نیز دیده می‌شود، ولی در سندرم-

رایتر در مراحل اولیه بیماری تعداد زیادی سلولهای پلی مورفونوکلر نیز وجود دارد. *Enthesitis* که عبارتست از، التهاب محل‌های اتصال تاندون به استخوان، یکی دیگر از یافته‌های مهم اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها می‌باشد. در اسپوندیلیت آنکیلوزان، انتروپاتی در اطراف لگن و ستون فقرات شایع است که در نهایت اوسیفیکاسیون در این محل‌ها ایجاد می‌شود. در سایر اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها، انتروپاتی بیشتر در اطراف مفاصل محیطی مانند محل اتصال تاندون آشیل به استخوان کالکانئوس دیده می‌شود (۱۱).

اپیدمیولوژی

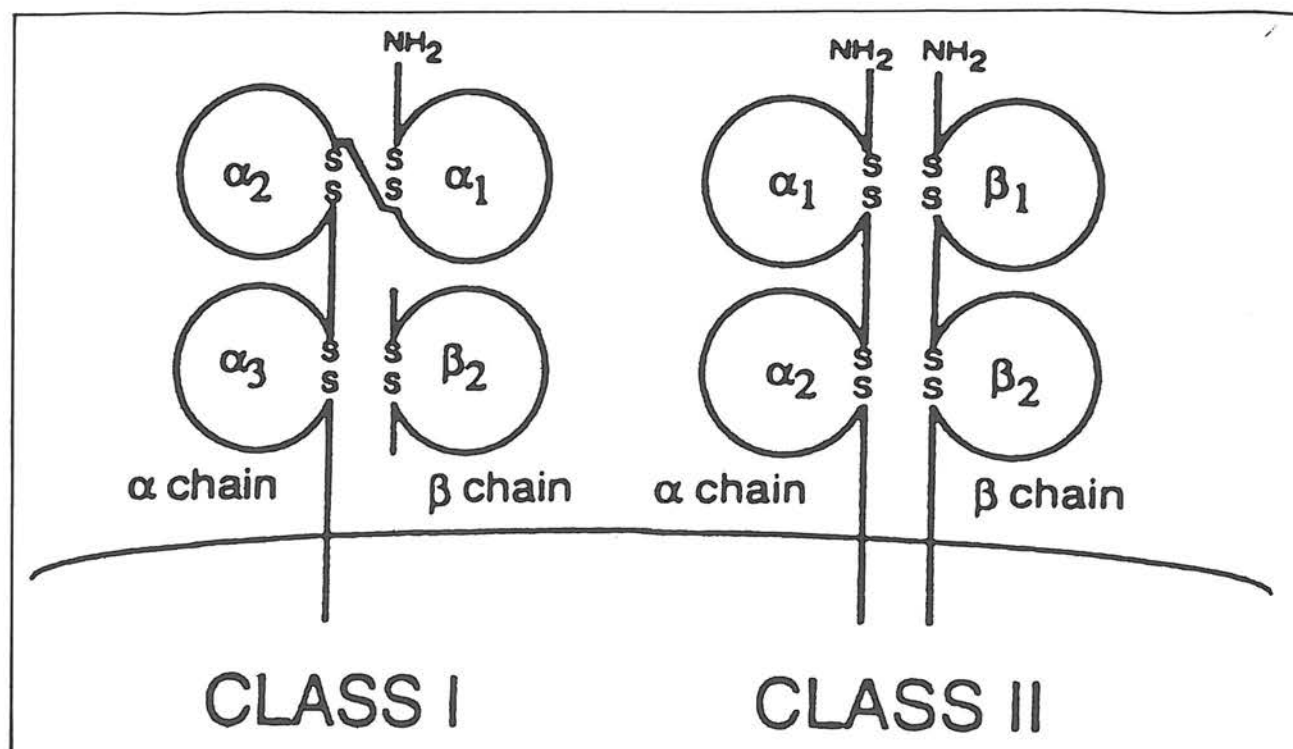
از بین اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها، مطالعات اپیدمیولوژیکی زیادی در مورد اسپوندیلیت آنکیلوزان انجام شده است. شیوع (*prevalence*) اسپوندیلیت آنکیلوزان در بررسی‌هایی که در مناطق مختلف دنیا انجام شده، متفاوت گزارش شده است. در آمریکای شمالی شیوع اسپوندیلیت آنکیلوزان در سفیدپوستان ۱/۰ تا ۲/۰ درصد می‌باشد. در بین افرادی که دارای آنتی‌ژن *HLA-B27* بوده و فامیل نیستند شیوع اسپوندیلیت آنکیلوزان در مناطق مختلف دنیا از ۱ تا ۶/۷ درصد گزارش شده است. در مطالعات جمعیتی بزرگ که در هلند و استرالیا انجام شده است، شیوع اسپوندیلیت آنکیلوزان در افراد بالغی که دارای آنتی‌ژن *HLA-B27* هستند ۱ تا ۲ درصد گزارش شده است. و شاید بتوان رقم ۲ درصد را بعنوان میانگین برای شیوع اسپوندیلیت آنکیلوزان در افراد دارای آنتی‌ژن *HLA-B27* قبول کرد. در افراد بالغی که فامیل درجه اول مبتلایان به اسپوندیلیت آنکیلوزان بوده و دارای آنتی‌ژن *HLA-B27* می‌باشند، شیوع بیماری بین ۱۰ تا ۲۰ درصد گزارش شده است. در دوقلوهای همسان *concordance* وقوع بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان ۶۰ درصد و کمتر گزارش شده است. این اطلاعات نشان میدهد که برای ایجاد بیماری عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی هر دو نقش دارند و از نظر عوامل ژنتیکی علاوه بر *HLA-B27* ممکن است ژنهای دیگری نیز دخیل باشد که تاکنون شناخته نشده‌اند. (۱۲، ۱۱، ۶).

مطالعات اپیدمیولوژیکی در مورد شیوع اسپوندیلیت آنکیلوزان در افراد غیر سفیدپوست نیز به شناخت عوامل مستعدکننده بیماری کمک زیادی کرده است. اسپوندیلیت آنکیلوزان در آفریقائی‌های اصیل و بدون اختلاط نژادی بسیار نادر است. همچنین از ابتدا مطالعات انجام شده در آمریکا نشان داد که شیوع اسپوندیلیت آنکیلوزان در سیاه‌پوستان آمریکائی کمتر از سفیدپوستان است و مبتلایان سیاه‌پوست فقط ۵۰ درصد دارای آنتی‌ژن *HLA-B27* می‌باشند. شیوع آنتی‌ژن *HLA-B27* در سیاه‌پوستان آمریکائی نیز کمتر از سفیدپوستان و در حدود ۴ درصد می‌باشد. بهر حال چنانچه شیوع بیماری را در بین کسانی که دارای آنتی‌ژن هستند، نیز در نظر بگیریم، شیوع بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان در سیاه‌پوستان آمریکائی بسیار کمتر از سفیدپوستان است و برای این مسئله، توجیه قابل قبولی در دست نبود تا آنکه کشف ساب تایپ‌های (*subtypes*) آنتی‌ژن *HLA-B27* به حل این مسئله کمک کرد. در جوامعی مثل بعضی قبایل سرخ‌پوستان و اسکیموها که شیوع آنتی‌ژن *HLA-B27* در آنها زیادتر است بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان نیز بیشتر از معمول دیده می‌شود (۶، ۱۰، ۱۲).

ملکول *HLA-B27* و ساب تایپ‌های آن

ملکول *HLA-B27* یک آلل لوکوس *HLA-B* می‌باشد *HLA-B* به همراه *HLA-A* و *HLA-C* لوکوس‌های کلاس I ژن‌های سازگاری نسجی (*Major Histocompatibility Complex*) می‌باشند. این ملکولها بوسیله روش‌های سرولوژیکی شناخته می‌شوند و ملکولهای با وزن ۴۴ کیلودالتون هستند که بر روی سطوح سلولی ظاهر شده و بطریقه *noncovalent* به یک ملکول بتا ۲ میکروگلوبولین (*$\beta 2$ microglobulin*) که وزن ملکولی آن حدود ۱۱/۵ کیلودالتون است متصل می‌شوند (شکل ۱) (۱۰، ۱۲).

با بکارگیری متدهای ملکولی مانند *PCR* (*Polymerase Chain Reaction*) اکنون هفت ساب تایپ برای آنتی‌ژن *HLA-B27* شناخته شده که به شکل *B*2701* تا



شکل (۱۲) آنتی‌ژن‌های HLA

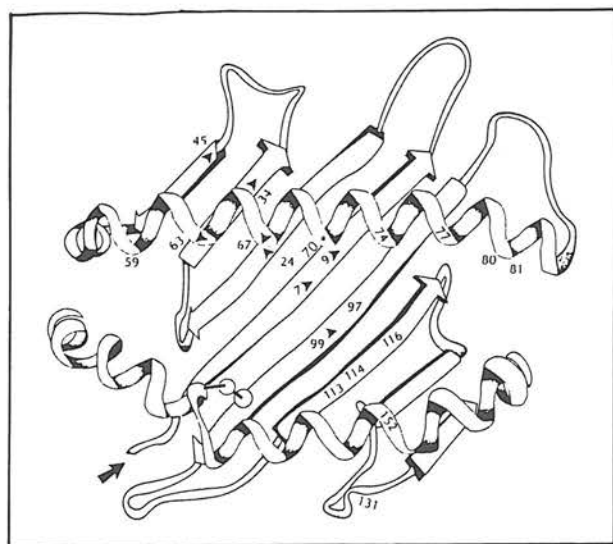
کمک زیادی کرده است. ساب‌تایپ غالب در اکثر جمعیت‌های مطالعه‌شده B^*2705 می‌باشد، در حالیکه ساب‌تایپ غالب در آفریقای غربی B^*2703 است. نکته جالب توجه اینکه تاکنون

B^*2707 نوشته می‌شوند. جدول شماره ۳ این ساب‌تایپ‌ها و توزیع آن‌ها را در نژادهای مختلف نشان می‌دهد (۶، ۱۲). ساب‌تایپ‌های $B27$ در شناخت بهتر پاتوژن‌ز بیماری

Racial distribution of the HLA-B27 subtypes

Subtype	Racial Group	% of B27 Within Group
B^*2701	Caucasians, ?others	rare
B^*2702	Caucasians	10-15%
B^*2703	Blacks (West Africa)	60-70%
B^*2704	Orientals	50-90%
B^*2705	Caucasians	85-90%
	Orientals	10-50%
	Blacks (West Africa)	30-40%
B^*2706	Orientals	rare
B^*2707	Unknown	—

جدول ۳: توزیع ساب‌تایپ‌های $HLA-B27$ در نژادها (۱۱)



شکل ۲: دیاگرام حفره اتصال آنتی‌ژن در ملکول HLA-B*2703 (۷)

داده شده است.

اسید آمینه‌هایی که پلی مرفیسم ساب تایپ‌های HLA-B*27 را ایجاد می‌کنند عبارتند از: اسیدهای آمینه موجود در موقعیت‌های ۵۹، ۷۴، ۷۷، ۸۰، ۸۱، ۹۷، ۱۱۳، ۱۱۴، ۱۱۶، ۱۳۱ و ۱۵۲، تفاوت‌های موجود در ساب تایپ‌های مختلف اسید آمینه‌های فوق در جدول شماره ۴ نشان داده شده است (۷).

هیچ فردی که دارای ساب تایپ B*2703 و یک بیماری اسپوندیلوآرتروپاتی باشد گزارش نشده است. این عدم ارتباط در مورد B*2706 نیز صادق است. بنابراین علت نادر بودن بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان در سیاهان آفریقای غربی و کم بودن آن در سیاه‌پوستان آمریکائی را بدینوسیله میتوان توجیه کرد (۶، ۱۱).

برای درک تفاوت‌های ملکولی بین ساب تایپ‌های مختلف B*27 لازم است نقشه ملکولی آن را مرور کنیم. شکل شماره ۲ قسمت حفره مانند این ملکول - که محل اتصال آن به آنتی‌ژن‌ها میباشد - (Antigen binding cleft) را نشان می‌دهد (۶، ۱۰، ۱۲).

کف این حفره از رشته‌های β تشکیل شده که در شکل بصورت باندهای نواری شکل با نوک پیکان مانند نشان داده شده‌اند که از قسمت آمینوترمینال (فلش سیاه رنگ) دور می‌شوند. حاشیه‌های این حفره از مارپیچ‌های α تشکیل شده‌اند. مارپیچ فوقانی و ۴ باندی که در طرف چپ واقع شده‌اند مربوط به ناحیه $\alpha 1$ ملکول، مارپیچ تحتانی و ۴ باندی که در طرف راست واقع شده‌اند مربوط به ناحیه $\alpha 2$ ملکول می‌باشند باند دی‌سولفید بشکل دو دایره متصل به هم نشان

Table 4. Amino acid differences in the HLA-B*27 subtypes*

	Amino acid positions										
	α_1 Domain					α_2 Domain					
	59	74	77	80	81	97	113	114	116	131	152
B*2705	Tyr	Asp	Asp	Thr	Leu	Asn	Tyr	His	Asp	Ser	Val
B*2701	—	Tyr	Asn	—	Ala	—	—	—	—	—	—
B*2702	—	—	Asn	Ile	Ala	—	—	—	—	—	—
B*2703	His	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
B*2704	—	—	Ser	—	—	—	—	—	—	—	Glu
B*2706	—	—	Ser	—	—	—	—	Asp	Tyr	—	Glu
B*2707	—	—	—	—	—	Ser	His	Asn	Tyr	Arg	—

*Adapted from Khan [8]; with permission.

Ala—alanine; Asn—asparagine; Arg—arginine; Asp—aspartic acid; Glu—glutamic acid; His—histidine; Ile—iso-leucine;

Leu—leucine; Tyr—tyrosine; Val—valine; Ser—serine; Thr—threonine.

— indicates identity with B*2705, which is listed first because it is the major subtype.

جدول شماره ۴: تفاوت اسید آمینه‌ها در ساب تایپ‌های HLA-B*27 (۷)

اسید آمینه شماره ۷۰ در تمام ملکولهای خانواده B27 لیزین است که در تمام آنها مشترک است. این موقعیت در شکل با علامت * مشخص شده است.

اسید آمینه‌های تشکیل‌دهنده پاکت ۴۵ (B pocket or 45 pocket) عبارتند از، اسید آمینه‌های موجود در موقعیت‌های ۷، ۹، ۲۴، ۳۴، ۴۵، ۶۳، ۶۷ و ۹۹ که با مثلث‌های سیاه رنگ در شکل مشخص شده‌اند. در تمام ملکولهای HLA کلاس I تیروزین در شماره ۷، والین در شماره ۳۴ و اسیدگلوتامیک در شماره ۶۳ وجود دارد بنابراین اسید آمینه‌هایی که در ملکولهای B27 اندازه و خواص شیمیائی پاکت ۴۵ را تعیین میکنند عبارتند از: هیستیدین در شماره ۹، ترئونین در شماره ۲۴، اسیدگلوتامیک در شماره ۴۵، سیستئین در شماره ۶۷ و تیروزین در شماره ۹۹.

ملکول B*2703 فقط در یک اسید آمینه با B*2705 تفاوت دارد. این اسید آمینه هیستیدین است که در موقعیت ۵۹ قرار دارد. در همه ملکولهای کلاس I که تاکنون نقشه ملکولی آنها مشخص شده، در موقعیت ۵۹ تیروزین وجود دارد. وجود هیستیدین در این موقعیت میتواند با تغییر نقشه ملکولی باعث شود که این ملکول نتواند بعنوان گیرنده یک یا یک سری پپتیدهای پاتوژن (یا پپتیدهای آرتریتوژنیک) عمل کند. از طرف دیگر چون آلل‌های موجود بر روی هاپلو تایپ HLA نیز در ساب تایپ‌های مختلف، تفاوت دارند ممکن است عدم ارتباط این ساب تایپ با ایجاد بیماری بعلت وجود آلل‌های دیگری باشد نه مربوط به ساب تایپ B*2703. این موضوع نیز از مسائلی است که مطالعات آینده باید جواب آن را روشن کند.

رابطه میکروب‌ها با آرتریت واکنشی

آرتریت واکنشی از قدیم بعنوان یک واکنش التهابی استریل نسبت به یک عفونت دور از محل التهاب مفصل شناخته شده است. این نظریه مبتنی بر این است که مطالعات متعدد نتوانسته‌اند میکروب مسئولی را از مفاصل مبتلا جدا کنند. مطالعات جدید نشان می‌دهد که علیرغم آنکه میکروب

زنده در مفاصل مبتلا موجود نیست ولی ساختمانهای شبیه باکتریها، آنتی ژنها و RNA مربوط به اورگانیزم‌ها را می‌توان در مفاصل مبتلا پیدا کرد. این اجزای مربوط به میکروب‌ها را در سلولهای سینوویال با روش‌های ایمونوفلورسانس، میکروسکوپ الکترونی و هیبریدیژاسیون ملکولی (molecular hybridization) میتوان دید. موضوع فوق در مورد کلامیدیا تراکوماتیس (*Chlamydia trachomatis*) یرسینیا انستروکولیتیکا (*Yersinia enterocolitica*) و سالمونلا تیفی موریوم (*Salmonella typhimurium*) نشان داده شده است. در مورد یرسینیا وجود آنتی ژن مربوط به این میکروب را حتی بعد از ده سال در سلولهای سینوویال نشان داده‌اند. به احتمال زیاد وجود آنتی ژن‌های میکروبی بمدت طولانی در پاتوژن التهاب حاد و مزمن در بیماران مبتلا به آرتریت واکنشی نقش دارد. چگونگی رسیدن این آنتی ژن‌ها به مفاصل یا سایر محل‌های التهاب مانند بافت‌های خارج مفصلی و اطاق قدامی چشم همچنان نامشخص است (۵، ۶، ۱۱).

دو دلیل دیگر نیز بر باقی ماندن طولی‌المدت عوامل تحریک‌کننده در آرتریت واکنشی موجود است:

۱- چنانچه افراد مبتلا به آرتریت واکنشی بعلت یرسینیا، سالمونلا و کلامیدیا با ارگانیزم‌های فوق مواجه شوند واکنش ایمونولوژیک بشکل ایجاد IgA بر علیه میکروب مربوطه نشان میدهند. سطح IgA در این افراد نسبت به کسانی که دچار عفونت شده‌اند ولی آرتریت واکنشی پیدا نکرده‌اند، بمدت طولانی تری بالا باقی می‌ماند. افزایش سطح IgA در اسپوندیلیت آنکیلوزان نیز دیده می‌شود. در این مورد عامل تحریک‌کننده مشخص نیست، گو اینکه در مورد نقش کلسیلا در ایجاد اسپوندیلیت آنکیلوزان گزارشات ضد و نقیضی منتشر شده است (۳، ۸).

۲- مطالعات مربوط به درمان بیماران مبتلا به آرتریت - واکنشی در اثر کلامیدیا با تراسیکلین‌های بطنی‌الثر و بمدت طولانی نشان داده است که این نوع درمان در کاهش واکنشهای التهابی تاثیر داشته، در حالیکه درمان‌های معمولی کوتاه مدت (دو هفته) تاثیری بر روی واکنشهای التهابی

نداشته است. (۴، ۵، ۱۱).

چگونگی تداوم آنتی‌ژنهای میکروبی و تحریک آنتی‌ژنیک در این بیماران معلوم نیست. آیا وجود *HLA-B27* در این میان نقش دارد؟ آیا ملکول *HLA-B27* واکنش بیمار را تغییر میدهد؟ آیا *HLA-B27* با ارائه آنتی‌ژنهای میکروبی یا ارائه آنتی‌ژنهای خودی که بر اثر عفونت ایجاد شده‌اند (مانند *heat shock protein*) به لنفوسیت‌های *T* در واکنشهای التهابی شرکت می‌کنند؟ جواب این سئوالات نیز هنوز مشخص نشده است.

در مطالعات متعددی لنفوسیت‌های *T* را از مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت واکنشی جدا کرده‌اند این سلولها بطور اختصاصی در مقابل ارگانیسم‌های مولد آرتریت - واکنشی و در مواردی در مقابل *heat shock protein* پرولیفراسیون پیدا می‌کنند. اما این سلولها بطور عموم از نوع *CD4+CD8* می‌باشند. تاکنون ثابت نشده که *B27* در محدود کردن سلولهای *T* بطور اختصاصی نقشی داشته باشد. با درک بیشتر پدیده‌های فوق شاید بتوان پاتوژن آرتریت واکنشی و سایر بیماریهای وابسته به *B27* را بهتر شناخت (۱۱).

رابطه اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها با روده‌ها

شواهد زیادی موجود است که در پاتوژنی بیماریهای مربوط به *B27* روده‌ها دخالت دارند. این شواهد عبارتند از: (۱۱)
- ایجاد آرتریت واکنشی بوسیله پاتوژن‌های دستگاه گوارش

- افزایش شیوع اسپوندیلیت آنکیلوزان در بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی روده
- افزایش شیوع بیماریهای التهابی روده در فامیل بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان
- وجود التهاب در دستگاه گوارش در جریات آرتریت واکنشی ناشی از عفونتهای مقاربتی
- بالا بودن مداوم سطح *IgA* در اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتریت واکنشی
- وجود التهاب روده‌ها در اکثر بیماران مبتلا به

اسپوندیلوآرتروپاتی‌های مرتبط با *B27* حتی در صورتیکه آرتروپاتی نداشته باشند.
- واکنشهای متقاطع آنتی‌ژنی بین ملکول *HLA-B27* و اجزای باکتریهای روده‌ای
- ایجاد آرتریت التهابی در *rat* با تزریق پپتید و - گلیکان‌های مربوط به باکتریهای فلور طبیعی روده‌ها
- شیوع زیاد التهاب زودرس دستگاه گوارش در *rat* های ترانس ژنیک دارای *B27*.

سئوالات مهم زیادی در مورد ارتباط روده‌ها با اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها وجود دارد. یکی از اساسی‌ترین سئوالات این است که آیا پروسه خاصی به عنوان یک زمینه برای ایجاد اسپوندیلوآرتروپاتی لازم است؟ سوال بعدی این است که آیا التهاب بدون علامتی که در بیماران مبتلا به آرتروپاتی مربوط به *HLA-B27* دیده می‌شود در حقیقت یک طرف از طیف بیماری کرون و کولیت اولسرو می‌باشد، یا یک پدیده دیگر است؟ تحقیقات آینده در پیدا کردن جواب سئوالات بالا بدون شک به درک پاتوژن اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها کمک خواهد کرد.

تئوریهای موجود درباره نقش *HLA-B27* در پاتوژن

اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها

بطور کلی دو تئوری در مورد چگونگی نقش *HLA-B27* در پاتوژن اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها ارائه شده است: (۲، ۴، ۱۰، ۱۲)

۱- تئوری *Receptor*

در این تئوری گفته می‌شود که ملکول *B27* به شکل یک گیرنده عمل می‌کند و یک آنتی‌ژن خارجی از جنس پلی پپتید را بخود متصل میکند. با آنکه هنوز بطور دقیق نوع این آنتی‌ژن مشخص نیست ولی مطالعات کریستالوگرافیک در مورد ملکولهای کلاس *I* نشان میدهد که این ملکولها می‌توانند آنتی‌ژن را به سیستم ایمنی ارائه دهند. شکل مخصوص ناودان محل اتصال آنتی‌ژن که از ۸ باند β و ۲

دومن α تشکیل شده است موید این نظریه می‌باشد (به شکل ۲ مراجعه شود). در این تئوری، پلی‌پپتیدی به طول ۹ اسیدآمینو که در ناودان ملکول B27 قرار می‌گیرد، پلی‌پپتید پاتوژن یا پلی‌پپتید آرتیروژنیک خوانده می‌شود. هنوز جنس این پلی‌پپتید و منشاء آن مشخص نیست.

۲- تئوری شباهت ملکولی (molecular mimicry)

در این تئوری گفته می‌شود که ارتباط HLA-B27 و اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها ممکن است بعلمت شباهت آنتی‌ژنی قسمتی از ملکول B27 با یک میکروارگانیزم مولد بیماری (به احتمال زیاد یک باسیل گرم منفی) باشد.

هنوز مشخص نیست که چگونه شباهت ملکولی یک آنتی‌ژنی کلاس I ناحیه MHC منجر به ایجاد تغییرات آناتومیکی در محل‌های خاص می‌شود، ولی چند محقق توانسته‌اند دلایلی برای شباهت خواص آنتی‌ژنیک HLA-B27 و محصولات مختلف میکروبی پیدا کنند. با آنکه مطالعات اولیه در این زمینه سوال برانگیز بود ولی مطالعات جدیدتر نشان داد بعضی از آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه باکتری‌های مولد بیماری تشکیل می‌شوند با ملکول B27 واکنش متقاطع (Cross reaction) دارند و عکس این موضوع نیز صادق است. علاوه بر این، شباهت اسیدآمینوهای ناحیه پلی‌مورفیک B27 در دومن α با بعضی محصولات باکتری‌ها ثابت شده است. معه‌ذا هنوز دلائل کلینیکی و تجربی که نظریه فوق را تایید کند وجود ندارد و اهمیت این یافته‌ها هنوز معلوم نیست.

حیوانات ترانس ژنیک دارای HLA-B27

HLA-B27 یک ژن انسانی است. بنابراین تا این اواخر یک مدل حیوانی برای اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها وجود نداشت. در اواسط دهه ۱۹۸۰ تکنولوژی ترانس ژنیک این امکان را بوجود آورد که در آزمایشگاه‌ها موش‌ها و rat‌های ترانس ژنیک دارای HLA-B27 تولید شوند. rat‌های ترانس ژنیک از نوع Lewis و Fischer 344 مقادیر زیادی ملکول B27 و بتا ۲- میکروگلوبولین بر روی سطوح سلولی خود دارند.

در این حیوانات بیماری‌های التهابی خودبخودی پیدا می‌شود. ضایعات التهابی این حیوانات عبارتند از: آرتريت‌های محیطی و ستون فقرات، التهاب روده‌ای معدی (Gastrointestinal)، اسهال، ضایعات پوستی شبیه پسوریازیس، التهاب آلت تناسلی در جنس مذکر و التهاب قلب. از نظر هیستولوژیکی ضایعات مفاصل، روده‌ها، پوست و قلب شباهت زیادی به ضایعات پاتولوژیکی بیماری‌های مرتبط با HLA-B27 در انسان دارند. این شواهد دلایل مستقیمی بردخالت ملکول HLA-B27 در پاتوژنز بیماری‌های مربوطه می‌باشد. (۲، ۷، ۱۱)

اولین و ثابت‌ترین یافته در rat‌های ترانس ژنیک، التهاب روده‌ها بخصوص در کولون می‌باشد. از نظر هیستولوژی، در ضایعات روده‌ای انفیلتراسیون سلولهای مونونوکلئر در lamina propria دیده می‌شود که شبیه ضایعات پاتولوژیکی در ایلئوم و سکوم بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان است. (۲، ۷، ۱۱).

این یافته‌ها نیز تاکید بر اهمیت مشاهداتی است که رابطه دستگاه گوارش با اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها را در انسان نشان می‌دهد. آیا وجود یک پروسه روده‌ای برای ایجاد اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها در rat‌های ترانس ژنیک یا انسان بطور قطع لازم است؟ جواب این سؤال نیز هنوز معلوم نیست.

نتیجه

با اطلاعات بالا مکانیسم زیر برای ایجاد اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها قابل ارائه است: اتصال پپتیدها به ملکول B27 موجب یک واکنش ایمنی فعال شده و در این پروسه احتمال تغییر شکل یک قسمت گیرنده سلول T وجود دارد. باقی ماندن طولانی آنتی‌ژنهای میکروبی در آرتريت - واکنشی، این احتمال را مطرح می‌کند که یک واکنش کلیدی محدود شونده توسط B27 در کار است. تاکنون سلولهای T از نوع CD8+ محدود شده توسط B27 در پاتوژنز بیماری‌های مربوط به B27 شناخته نشده‌اند. سایر مکانیسم‌ها مانند ارائه

کرد:

- چگونه یک ملکول واحد، از طرفی آرتريت محیطی حاد بعد از عفونت با یک میکروب و از طرف دیگر بیماری مزمنی مانند اسپوندیلیت آنکیلوزان را ایجاد میکند؟
- چرا تمام تظاهرات اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها را می‌توان در بیمارانی که فاقد آنتی ژن HLA-B27 هستند نیز مشاهده کرد؟

مجموعه B27 و پیتیدها توسط ملکولهای کلاس II را نیز نباید از نظر دور داشت. در پایان باید گفت که مسائل زیادی هنوز در شناخت دقیق پاتوژنز اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها لاینحل باقی مانده است. یکی از این مسایل تفاوت‌های موجود در پاتولوژی بیماریهای مختلف است. برای فهمیدن کامل چگونگی نقش B27 در پاتوژنز اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها باید بتوان برای سوالات زیر پاسخ‌های قانع‌کننده‌ای پیدا

REFERENCES

- 1- Benedek T.: History of rheumatic diseases. in: *Primer on the rheumatic diseases*. 10th ed. Edited by Schumacher R. Arthritis Found. 1993 pp 3-4
- 2- Benjanin R. and Parham P.: HLA-B27 and diseases - A consequence of inadvertent antigen presentation? *Rheum. Dis. North America* 18:11-22 1993
- 3- Ebringer A.: Ankylosing spondylitis is caused by klebsiella. *Rheum. Dis. North America* 18:105-121, 1993
- 4- Ivanyi P.: Immunogenetics of the spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheum.* 5:436-445, 1993
- 5- Keat A.C.S.: Infectious agents in reactive arthritis. *Current Opinion in Rheum.* 5:414-419, 1993
- 6- Khan M.A.: An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies. *Rheum. Dis. North America* 18:1-10, 1992
- 7- Khan M.A.: Spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheum.* 5:405-407, 1993
- 8- Russell A. and Almazor M.E.S.: Ankylosing spondylitis is not caused by klebsiella. *Rheum. Dis. North America* 18:95-104, 1993
- 9- Schumacher HR. : Classification of rheumatic diseases. in: *Primer on rheumatic diseases*. 10th ed. Edited by Schumacher R. Arthritis Foundation. 1993, PP 82-83
- 10- Schwartz B.D.: Structure, function and genetics of the HLA complex in rheumatic disease. in: *Arthritis & allied conditions*. 12th ed. Edited by McCarty D.J. & Koopman W.J. Lea & Febiger 1993 pp 509-523
- 11- Taurog J.D.: Seronegative spondyloarthropathies. in: *primer on the rheumatic diseases*. 10th ed. Edited by Schumacher R. Arthritis Foundation. 1993 pp 151-154
- 12- Wincherster R.J.: Immunogenetics. in: *primer on the rheumatic diseases* 10th ed. Edited by Schumacher R. Arthritis Foundation; 1993 pp35-40

ADVANCES IN SPONDYLOARTHROPATHIES

J. Forghanizadeh, M.D.*

ABSTRACT

In last few years, numerous observations and studies on pathogenesis of spondyloarthropathies have been published and an animal model which confirms the associations of new information is now available. Bacteria which are responsible for reactive arthritis all can remain in the cells for long time. Molecules of class I MHC are able to present the intracellular peptides to immune system. B27 molecule can bind a special group of peptides. A model of binding B27 to one or series of pathogenic peptides (or arthritogenic peptides) has been described. Class I molecules of MHC region can bind to the peptides and initiate an immune reaction or in selecting the T cell repertoire during T cell development in thymus. Recognition of subtypes of B27 molecule and the racial distribution of them has helped to better understanding of association of this antigen with spondyloarthropathies.

The relation of spondyloarthropathies with intestine and various theories about the role of B27 and development of spondyloarthropathies are also described in this article.

Key words: 1 – Spondyloarthropathy 2 – HLA – B27
 3 – Reactive arthritis 4 – Ankylosing spondylitis

* Associate professor of Rheumatology, Iran university of Medical sciences